

Requested document:	JP11127900 click here to view the pdf document
----------------------------	---

ANALYZER OF CHIP BASE COMPRISING ELECTRODE EQUIPPED WITH PARTIAL HEATING MEANS

Patent Number:

Publication date: 1999-05-18

Inventor(s): CAILLAT PATRICE; PELTIE PHILIPPE; LIVACHE THIERRY

Applicant(s): COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE

Requested Patent: ☐ [JP11127900](#)

Application

Number: JP19980196402 19980710

Priority Number(s): FR19970008864 19970711

IPC Classification: G01N27/327; G01N33/50; G01N33/566; C12Q1/68; C12M1/00; C12N15/09

EC Classification: [C12Q1/68B10A](#), [G01N21/66](#), [G01N33/487B](#), [G01N33/53](#)

Equivalents: DE69809339D, DE69809339T, ☐ [EP0890651](#), [B1](#), ☐ [FR2765967](#),
☐ [US6255677](#)

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an analyzer capable of practicing analysis having reliability and reproducibility by a chip comprising many electrodes coated with different reagents or probe molecules and capable of individually heating to prescribed temperatures. **SOLUTION:** This analyzer comprises at least one chip (110) equipped with plural analytic electrodes (112). The device is further equipped with a means (150) for individually heating the analytic electrodes. The analyzer can be applied to analysis of chemical or biological products and can be applied to e.g. antigen/antibody reaction or DNA/DNA analysis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-127900

(43)公開日 平成11年(1999) 5月18日

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 1 2 Q 1/68

C 1 2 Q 1/68

A

C 1 2 M 1/00

C 1 2 M 1/00

A

C 1 2 N 15/09

G 0 1 N 33/50

P

// G 0 1 N 27/327

33/566

33/50

C 1 2 N 15/00

A

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-196402

(22)出願日 平成10年(1998) 7月10日

(31)優先権主張番号 9 7 0 8 8 6 4

(32)優先日 1997年 7月11日

(33)優先権主張国 フランス (F R)

(71)出願人 598092797

コミサリヤ ア レエネルジ アトミック
フランス国、75015 パリ、リュード
ラ フェデラシヨン 31/33

(72)発明者 パトリス カイラ

フランス国、38130 エシローレ、リュード
ド プロヴァンス 10

(72)発明者 フィリブ ベルティエ

フランス国、38760 サンーポール ド
ヴァルセ、ヴェル ル モン (番地なし)

(72)発明者 ティエリ リヴァシュ

フランス国、38560 オート - ジャーリエ、
レ シミアヌ 18

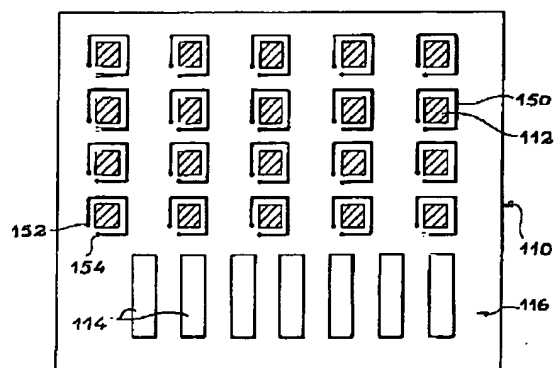
(74)代理人 弁理士 浜田 治雄

(54)【発明の名称】 部分的加熱手段を備えた電極からなるチップベースの分析装置

(57)【要約】

【課題】 チップの各電極を所要の温度に加熱し、異なった試薬またはプローブ分子によって被覆された多数の電極からなるチップによって信頼性および再現性のある分析を実施することを可能にする分析装置を提供する。

【解決手段】 複数の分析電極 (112) を備える少なくとも一つのチップ (110) からなる分析装置である。本発明によれば、装置はさらに分析電極を個別に加熱するための手段 (150) を備えている。本発明は、化学または生物学製品の分析に適用することができ、例えば抗原/抗体反応、またはDNA/DNA分析に適用することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 複数の分析電極(112)を備えた少なくとも一つのチップ(110)からなり、さらに分析電極を個別に加熱する手段(150, 170)を備えることを特徴とする分析装置。

【請求項2】 加熱手段が各分析電極に対してこの電極に近接して配置された導電性加熱トラック(150, 250)を備える請求項1記載の分析装置。

【請求項3】 導電性加熱トラック(150)がコイルのパターンを有する請求項2記載の分析装置。

【請求項4】 導電性加熱トラック(150)が前記電極(112)を包囲する請求項2記載の分析装置。

【請求項5】 各分析電極の導電性加熱トラック(150)がこの前記分析電極と結合されたカウンタ電極を形成する請求項2記載の装置。

【請求項6】 導電性加熱トラック(150)が電気的絶縁性材料(169)によって包囲される請求項2記載の分析装置。

【請求項7】 分析電極に対する相互に熱絶縁(117)手段を備える請求項1記載の装置。

【請求項8】 電極を相互絶縁する手段がチップ上に配設された重合体層(117)を備え、分析電極(112)ならびに導電性加熱トラック(150)が前記重合体層上に形成される請求項6記載の装置。

【請求項9】 電極の熱絶縁手段がチップ上に配設された重合体層(117)からなり、分析電極(112)が前記重合体層上に形成され、導電性加熱トラック(150)が重合体層内に埋め込まれるとともにそれぞれ該当する電極に近接して配置される請求項6記載の装置。

【請求項10】 分析電極を形成する導電性トラック(112)を備え、導電性加熱トラックが電極を形成する導電性トラックの少なくとも一つと結合されるとともにこれに平行して延在する請求項2記載の装置。

【請求項11】 チップは分析電極を形成する導電性トラック(250)を備え、加熱手段が分析電極を形成する導電性トラックに対して選択的かつ個別に加熱電流を付加するためのアドレッシング回路(162)を備えることを特徴とする請求項1記載の装置。

【請求項12】 分析電極(250)を形成する導電性トラックはコイルのパターンを有しており、電気的に絶縁された材料(264)の層によって被覆されている請求項11記載の装置。

【請求項13】 各分析電極を個別に加熱する手段が少なくとも一つのレーザ源(170, 170a, 170b)および少なくとも一つのマイクロレンズのネットワーク(172, 172a, 172b)とを備え、これによって前記複数の電極より選択された分析電極(112)に対して収束する加熱放射線を形成する請求項1記載の装置。

【請求項14】 マイクロレンズのネットワーク(17

2)が可変密度からなる領域を有するとともにマイクロレンズの前方に配置されたマスク(176)を備える請求項13記載の装置。

【請求項15】 チップが各分析電極(112)に対してアドレッシング電圧を基準とする電圧を選択的に付加するためのアドレッシング電極(114)を備える請求項1記載の装置。

【請求項16】 チップは各電極と少なくとも一つのカウンタ電極との間のインピーダンスを測定するためのアドレッシング電極を備える請求項1記載の分析装置。

【請求項17】 分析電極およびアドレッシング電極が多重電子回路によって接続される請求項15記載の装置。

【請求項18】 分析電極と呼称される複数の電極(112)を備えており、さらに各分析電極に対してこれと近接して配置された導電性加熱トラック(150)を備える電子チップ。

【請求項19】 アドレッシング電極(114)と呼称される電極と、このアドレッシング電極を分析電極ならびに導電性加熱トラックに接続するための電子回路手段(162)とを備える請求項18記載の電子チップ。

【請求項20】 さらにカウンタ電極を備える請求項18記載の電子チップ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、複数の電極によって実施された電子チップを備える分析装置に関する。この種のチップはミニチュア化された化学または生物学解析セルの構成に使用される。これはチップの各電極がそれぞれ特殊な化学および生物学製品に対して敏感なコンパウンドまたは材料によって被覆されているからである。

【0002】本発明に係る解析装置は、例えば、グルコース測定、血液分析、または各種の化学または生物学製品の分析に使用することができる。

【0003】本発明の装置の分子生物学分野における典型的な使用例は、抗体/抗原反応に関するものである。同様に、この装置はDNAチップにおいて使用することもできる。

【0004】

【従来の技術】前述した種類の分析装置用の電子チップは、それぞれがDNAプローブを伝送する数百の電極からなる。DNAプローブとは、あらかじめ設定された既知のシーケンスを備えるDNA分子を意味する。電極上に固定されたプローブ分子を分析して媒体内でDNA分子を選択的にハイブリダイゼーションすることにより、この媒体の成分を知ることができる。例えば、所与のタイプのガンに関する突然変異の遺伝子解析の実行が可能になる。

【0005】勿論、他の分析形態においても、プローブ分子は、分析する媒体を示す特定の物質に対して敏感な

試薬によって代替することができる。

【0006】添付の図1ないし図4は、媒体を分析するための電極を備えたチップの構造ならびに使用法を示している。

【0007】図1は、患者の抗体／抗原反応またはDNA／DNAプローブに使用する生物学センサ・チップ10の概略断面図である。

【0008】チップ10は、いわゆる分析電極12aおよび12bならびにアドレッシング電極14を備えている。分析チップ上の電極数は一般的に数百単位の多数のものであるが、図1のチップ10は、簡略化のため、二つの分析電極と一つのアドレッシング電極のみをもって示している。分析電極は、該当するアドレッシング電極によって電気的にアドレスすることができる。しかしながら、分析電極の数が非常に大きい場合、チップに多重アドレッシング装置を設けて、少数のアドレッシング電極によって全ての分析電極をアドレッシングすることが可能となる。

【0009】アドレッシング手段は、一つまたは複数の分析電極と一つまたは複数のいわゆるアドレッシング電極との間の電気的接続を形成し、アドレッシング電極はチップの周囲部に配設されている。アドレッシング電極は、適宜な外部装置を使用することにより、分析電極上の電圧を付加および測定することを可能にする。

【0010】一般的に、分析電極12aおよび12bは、例えば金またはプラチナ用の金属で形成されている。これらは、基材16のウェーファによって互いに絶縁されている。分析電極12a、12bとアドレッシング電極との間の電気的接続は基材16内に配置され、参照符号18によって極略的に示されている。

【0011】図1に示されたようなチップは、特殊な使用法のために構成されるべきものであり、そのため、分析電極はそれらをプローブ分子でコートするか、またはそれらの表面を適正な試薬の吸着物によって被覆することによって機能するように構成されている。

【0012】反応生成物の吸着、またはプローブ分子の電極上への移植は、一般的に電着によって達成される。

【0013】電極上に吸着された試薬またはプローブ分子は、前述したように、分析する物質の固有の分子を選択的に組み合わせることを可能にする。これらの分子は、以下において、“目標分子”と呼称する。

【0014】図2は、電解液槽20内に浸されたチップ10を示している。電解液槽とは、試薬を電気化学的に電極に吸着させるのに適した槽、または電着によって電極に固定されたプローブ分子を希釈するのに適した槽を示すものである。

【0015】選択された分析電極と基準電極との間のバイアス電圧により、それらの上に反応生成物またはプローブ分子を固定することが可能になる。この電圧はアドレッシング電極14に接続された外部発電機24によっ

て付加される。

【0016】プローブ分子は、例えば、プローブ分子のキャリアであるポリピロールまたはポリアニリンタイプの導電性重合材料によって、分析電極上に固定される。

【0017】チップには、異なった槽に浸すことによって複数の電気化学吸着ステップを施すことができる。したがって、チップ上の異なった電極は、分析する材料の異なったコンパウンドに対して感応する異なった試薬またはプローブ分子によって被覆することができる。

【0018】図2において、二つの電極12aおよび12bが、それぞれ（ならびに連続的に）異なった試薬またはプローブ分子22a、22bによって被覆されることが理解される。

【0019】試薬またはプローブ分子による電極に被覆が終了すると、チップは、以下の記述において示される被分析材料からなる物質の分析に使用可能となる。

【0020】図3に示されるように、チップ10は発電機から遮断されて、被分析材料を含む液槽30内に浸される。

【0021】この液槽は、例えば、目標分子32を含んでおり、これは、先に第一の電極12aに吸着している試薬またはプローブ分子22aと結合または反応する。簡略化のため、目標分子32は概略的かつ拡大して示されている。

【0022】しかしながら、目標分子32は第二の電極12bとは反応せず、その反応コーティングまたはプローブ分子は互換するものではない。

【0023】被分析物の液槽30から抽出した後、チップを解析して何に対して反応または結合が生じたか判定する。

【0024】図4に示された例において、チップ10は、蛍光発光による検出法によって分析される。この方法は、特に目標分子が、蛍光物質と呼ばれる蛍光マーキング製品によってマークされている場合に好適である。

【0025】しかしながら、インピドメトリの電気測定、微量化学天秤による測定、屈折率変化による光学測定、放射線マーキングによる解析等の他の分析を実施することもできる。

【0026】図4に示されるように、チップ10全体に、図示されていない光源からの第一の波長を有する光線40が照射される。

【0027】マークされた目標分子は光線40を吸収し、第一の波長とは異なる固有の第二の波長からなる光線42を発光する。

【0028】第二の波長に感応する検出装置46が、蛍光発光物によってマークされた目標分子が吸着する電極から再発光された光を検出することを可能にする。したがって、各電極上に吸着された試薬またはプローブ分子の性質を知ることにより、これらに固着した被分析物質の成分を判定することが可能となる。

【0029】先の記述により、分析の重要なステップが、結合またはハイブリダイゼーション・ステップであることが示されており、その間においては、目標分子がプローブ分子または試薬上に固着される。

【0030】同一のプローブ分子を有する電極に対しての結合またはハイブリダイゼーションの確実性および再現性を保証するために、チップおよび被分析材料は特定数の容器内で加熱し、結合またはハイブリダイゼーションの間において、一定の温度に保持する必要がある。

【0031】しかしながら、適切な温度による加熱は、実質的に全ての電極が同一のプローブ分子によってコートされているチップにおいてのみ可能である。実際には、同一のチップの電極上に吸着された、異なった試薬または異なったプローブ分子が異なったハイブリダイゼーションまたは結合温度を要求する場合、信頼性のある分析は不可能となる。

【0032】DNA/DNAプローブに使用されるチップにおいても同様な問題が生じる。この種のチップ上においては、適正に確認されたプローブDNAが各電極上に固定されている。

【0033】したがって、複数の個別のプローブ分子を電極上に吸着されることができる。各プローブ分子は、固有の順序における基質の連続体からなり、それらは一般的にA, T, CおよびGの文字で表される。

【0034】チップを被分析材料と接触させると、被分析材料に含まれるDNA染色体は、その基質のシーケンスがプローブ分子の基質のシーケンスに対して補足的である場合、プローブ分子に結合することができる。基質間の可能な結合としては二つのタイプがあり：それらは、A-T水素結合（結合は二つの水素原子を含む）ならびにC-G水素結合（結合は三つの水素原子を含む）である。

【0035】いわゆる補完的な基質間の結合ということができる、結合反応は、可逆的である。DNA染色体を所定の温度、一般的には30℃ないし60℃に加熱することにより、水素結合を破壊することが可能となる。

【0036】前述したように、二つの結合タイプがあるが、それは完全に同一のものではなく、一つのタイプの結合のみを選択的に破壊し、他のタイプの結合は破壊しないことが可能である。

【0037】この特性は、補完的な基質のシーケンスの形成に対応しない、不慮の結合を排除するために特に重要である。

【0038】例において、プローブDNA分子が8個の所定の基質から形成されている際、8つの基質の補完的なシーケンスの全てまたは一部を含む各DNA染色体がプローブ分子の少なくとも一つに結合することができる。DNA染色体の結合構造を適正温度に加熱することにより、不慮の不完全な結合を選択的に除去し、DNAプローブ分子の完全な補完的なシーケンスに対応する結合のみ

を保持することができる。

【0039】このケースにおいて、再び、電極が異なったシーケンスからなるプローブDNA分子によって被覆されている場合、全ての電極に適した温度でチップを加熱することは不可能である。これは、結合された構造の破壊のために要求される温度が実質的にプローブ分子の第一の基質に依存するからである。

【0040】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、チップの各電極を所要の温度に加熱し、異なった試薬またはプローブ分子によって被覆された多数の電極からなるチップによって信頼性および再生性のある分析を実施することを可能にする分析装置を提供することである。

【0041】さらに、本発明の一つの目的は、チップの各電極の近傍の温度を正確に制御することができるチップに基づいた分析装置を提供することである。

【0042】さらに、本発明の一つの目的は、特に遺伝子分析において経済的に使用可能なチップに基づいた分析装置を提供することである。

【0043】

【課題を解決するための手段】前記の課題を解決するため、本発明の対象は、さらに詳しくは、複数の分析電極と、各電極を個別に加熱する手段とを備える少なくとも一つのチップからなる分析装置を提供することである。

【0044】分析電極を個別に加熱する手段の効果により、例えば、複数の分析電極の中から選択された分析電極のセットを選択的に加熱することが可能となる。

【0045】さらに、個別の加熱の効果により、各電極を固有の温度に加熱することが可能となる。

【0046】したがって、プローブDNA分子によって被覆された電極を備えるチップのケースにおいて、例えば、各電極を、それを被覆するプローブ分子のDNAシーケンスに応じた温度に加熱することが可能となる。

【0047】本発明の第一の実施例によれば、加熱手段は、各電極に対し、この電極の近傍に配設された導電性加熱トラックを備える。

【0048】導電性加熱トラックは、電極から導電性トラックへの平均離間距離がチップの他の分析電極から導電性トラックへの離間距離より小さい場合、導電性加熱トラックが分析電極の近傍に位置するものとなる。

【0049】特に、各導電性加熱トラックは電極の周りに配置される。

【0050】一変更例においては、電極自体が導電性トラックとして形成されており、導電性加熱トラックは電極を形成する少なくとも一つの導電性トラックと結合させることができ、これと平行して延在する。

【0051】個別加熱手段は、アドレッシング電極に接続された電子アドレッシング回路を備えることができ、各導電性加熱トラック内において、所要の部分的加熱に対応する電流を発生させる。

【0052】導電性加熱トラックに対する電流供給は、直流とすることができ、導電性加熱トラックの数に相当する多数のアドレッシング電極ならびに回路を使用することができる。

【0053】本発明の別の特徴的な実施例によれば、チップは分析電極を形成する導電性トラックを備え、加熱手段は分析電極を形成する導電性トラックに対する加熱電流を選択的かつ個別に提供するための電子アドレッシング回路を備えることができる。したがってトラックは分析および加熱電極の二重機能を有する。

【0054】この手法により、加熱手段のサイズならびにコストを削減することができる。

【0055】本発明の好適な特徴によれば、本発明の分析装置は、電極および導電性加熱トラックの相互熱絶縁を備える。

【0056】電極の相互熱絶縁手段とは、近接する電極間、ならびに、特定の電極とこの電極に近接する電極に結合された加熱トラックとの間の熱交換を削減することを可能にする絶縁を示す。

【0057】熱絶縁手段は、特に、チップ上に配設された重合材料からなる電気絶縁層によって形成され、その上に分析電極が形成される。重合材料層はチップより低い熱伝導性を有するものを選択することが好適である。

【0058】本発明の一変更例によれば、分析電極の個別加熱手段は、少なくとも一つのレーザ源ならびに少なくとも一つのマイクロレンズネットワークを備えることができ、これにより加熱放射線を前記複数の分析電極の中から選択された分析電極に収束させることができる。

【0059】各分析電極に対して選択的かつ配分された加熱を実行するため、マイクロレンズのネットワークは、可変密度領域を有するとともにマイクロレンズの前方に配置されたマスクを備える。

【0060】特に、マイクロレンズのネットワークは、透過性領域と遮断領域とを有するマスクを備えることができる。マスクは、さらに、レーザ光線をより大きなまたは小さな角度で通過させることを可能にする領域を備えることができる。

【0061】本発明のその他の特徴ならびに利点は、添付図面を参照しながら以下に記述する実施例によって明らかにされる。この記述は単に説明のためのものであり、これに限定されるものではない。

【0062】

【実施例】図5は、本発明に係る分析装置に使用される電子チップを示したものである。

【0063】チップは基材116上に形成され、金属片、例えば金またはプラチナ片の形態で構成された複数の分析電極112を備えている。電極は互いに絶縁された一つまたは複数の金属片から構成することができる。

【0064】図5においては、各電極は単一の金属ブロックを有している。

【0065】チップは、さらに基材の周囲部にアドレッシング電極114を備えており、これらは図示されていない適切なコネクタによって外部電気装置に接続することができる。これは試薬材料またはプローブ分子を分析電極に電着させることを可能にするための電流および/または電圧源を含むことができる。さらに、外部電気装置は、例えば、電極間のインピーダンスを測定するための測定装置を含むことができる。

【0066】分析電極とアドレッシング電極を電気的に接続するため、チップは、例えば、接続回路を形成する集積された導電性トラックのセットを備えることができる。チップは、さらに、多数の分析電極を少数のアドレッシング電極によってアドレスするための多重電子回路を備えることもできる。

【0067】図5において、各分析電極112は導電性トラック150によってその周囲を囲まれている。導電性トラック150は加熱抵抗を備えており、これは電流が流れている際に電極の温度を上昇させることを可能にする。これは、さらに、電極と接触する被分析物ならびに電解液を部分的に加熱することも可能とする。

【0068】好適には、各導電性トラック150に対して部分的に加熱するための適正な電流を選択的に付加するために、多数のアドレッシング電極114を設けることができる。この場合、各導電性トラックに対しての電流の付加は、複数の独立した電気回路または多重型回路によって代替することもできる。

【0069】図示されていないが、回路は各導電性トラック150の端子152および154に内部接続されている。

【0070】加熱に必要な電流は、適正な外部装置によってチップへ付加することができ、これは適宜なコネクタによってアドレッシング電極に接続することができる。

【0071】特に好適な特性によれば、各導電性加熱トラックは、カウンタ電極として使用することもできる。これは電極を試薬またはプローブ分子で被覆するために電気的に処理する際に使用される。この場合、導電性トラックは電着に適した電位を付加するために選択的にアドレスすることができる。

【0072】図6には、分析電極ならびにこれに結合される導電性加熱トラックの典型的な構造が拡大して示されている。

【0073】分析電極112は、四角形の金属片の構造を有しており、導電性トラックによって包囲され、これはその経路上に電極の側面に沿って狭間を設けたパターンを有する。このパターンは導電性トラック150の周囲長を増大させ、さらに電極の加熱を補助することを可能にする。

【0074】図5において、参照符号152および154は導電性トラック150の端子を示している。

【0075】電極および導電性加熱トラックのさらに別の構成例が図7に示されている。

【0076】この構成においても、同様に、分析電極112は導電性トラックの形式で形成されている。

【0077】分析電極および導電性加熱トラックを形成する導電性トラックは、実質的に平行に延在し、この例においては、方形螺旋状に折り重ねられている。

【0078】導電性加熱トラックの端子は参照符号152および154によって示されている。

【0079】図8には、電極および加熱トラックのさらに別の実施例が示されている。

【0080】この実施例によれば、単一の導電性トラック250が分析電極ならびにこの電極を加熱するための手段の両方を形成している。導電性トラック250は、方形螺旋状に折り重ねられている。このトラックの末端端子は参照符号252および254によって示されている。

【0081】図9は、図8に示された電極を備える基材の部分的な概略断面を示している。

【0082】図9において、チップが電気的絶縁材料からなる層117によって被覆された表面を有することが示されている。これは例えば15 μ m程度の厚さを有するポリイミド層からなる。

【0083】導電性トラック250は、絶縁層117の表面上に形成されている。参照符号256および258によって非常に簡略的に示された二つの接続線が導電性トラックの各端子252および254をチップのアドレッシング装置162と結合し、これも非常に概略的に示されている。このアドレッシングデバイスは、前述したように、アドレッシング電極を介して各導電性トラックに加熱電流を選択的に付加することを可能にする。

【0084】層117を形成するために使用する材料は、熱絶縁特性を有する重合材料とすることが好適である。したがって、導電性トラックは、チップの基材116からだけでなく近接する電極を形成する導電性トラックからも熱的に絶縁されている。熱絶縁により、各電極をより独立的に加熱することが可能となる。

【0085】さらに、導電性トラック250は、電気的絶縁材料からなる薄い層264によって被覆することができる。したがって、このように構成された電極を備える基材は、導電性の被分析材料の分析に使用することが可能である。

【0086】しかしながら、このケースにおいて、トラック250は絶縁されているので、試薬によるコーティングは電気化学的方法ではなく、例えば、マイクロピペットによって実施される。

【0087】図10および図11も、別の実施例によるチップの断面を示しており、これにおいて、分析電極は導電性加熱トラックから分離されている。

【0088】図10のチップ上においては、トラック1

50が分析電極112の周りに配置されている。これは、まさに電極112自体と同様に、チップの基材116を被覆する電気的絶縁材料117の層上に形成されている。

【0089】前述したように、電気的絶縁材料は、その熱絶縁特性に応じて選択することができる。したがって、導電性加熱トラックは、該当する電極の直近に配置され、近接する電極に影響を与えることなく該当する電極の温度を上昇させることが可能となる。

【0090】図10において、参照符号156および158は、導電性加熱トラックの端子と分析電極とをアドレッシング回路162にそれぞれ接続する電気接続部を非常に概略的に示している。

【0091】電気的絶縁材料の薄い層164は、導電性加熱トラック150の上に形成することができる。この電気的絶縁材料の層は、チップに接触する被分析材料との回路の短絡または導通を防止することを可能にする。この層の絶縁機能は、使用する被分析材料が高い導電性を有する際に特に有効である。

【0092】図11は、分析電極112に結合された導電性加熱トラック150が電気的に絶縁性の材料117の層内に埋め込まれている構成例を示している。導電性加熱トラック150は、少なくともその一部が対応する電極112の下に配置されている。したがって、チップの表面において、より少ないスペースが必要となる。

【0093】導電性加熱トラックが電気的絶縁材料の層117内に埋め込まれているため、これは自動的に分析電極112ならびにチップを接触させる被分析材料の両方から絶縁される。

【0094】導電性加熱トラックは、導電性加熱トラックは電気的絶縁層の表面から小さい距離をもって埋め込むことが好適であり、したがって、分析電極に対して充分な熱を伝達することができる。

【0095】図12は、導電性加熱トラックまたは電気的アドレッシングを必要としない本発明の第二の実施例を示している。

【0096】この実施例に使用されるチップ110は、単に絶縁性の基材116を備えており、この上に分析電極112が形成されている。さらに、基材は前述のようにカウンタ電極、およびアドレッシング電極を備えることができる。これも同様に熱絶縁層によって被覆することができ、これによって電極間の熱交換を削減することができる。

【0097】分析電極112を個別に加熱する手段は、レーザ源170およびマイクロレンズのネットワーク172とからなる。

【0098】マイクロレンズのネットワーク172は、レーザ光線174を受信する。これはチップ110の分析電極112の反対側に配置され、したがって、図12に示されているように、光線174を電極112上に選

択的に収束させることができる。

【0099】電極上に収束した光線は、これを加熱することを可能にする。

【0100】たとえば50 μ mの方形分析電極を0.5 μ mの波長のレーザ光線に1ns露出させる場合、その表面に50℃の温度上昇をもたらすために、約395mW瞬間電力を付加する必要がある。

【0101】短時間であるため、電極への熱浸透の深さは約10nmとなる。したがって熱が電極から離散するのに十分な時間はない。

【0102】使用されるレーザ源170は、例えば、緑発光するパルスマイクロレーザとし、200Wないし800Wの最大出力を有するものとすることができる。

【0103】マイクロレンズのネットワークは、照射ならびに加熱を施す電極に対応する数のマイクロレンズを備える。

【0104】マイクロレンズのネットワークは、可変密度からなる領域176を有するマスクを備えており、そのレイアウトはネットワークのマイクロレンズ178に相当する。

【0105】したがって、マスクおよび領域176のレイアウトの選択により、遮断部を増減させ、これによって該当する分析電極を選択的に加熱することができる。

【0106】このため、2dの寸法ならびに2aのピッチのレイアウトを有するマイクロレンズにおいて、強さの分散 $I(x)$ はレーザ光線の干渉回析のため、以下の公式で得られる： $I(x) = [f(dx)/dx]^2 [\sin(Nax)/Nax]^2$ ここでxは角度ピッチである。

【0107】上の式の第一項は包絡線を示すものとなる。関数 $f(u)$ は、マイクロレンズのヒトミが方形の場合は正弦関数となり、ヒトミが円形の場合はベッセル関数となる。

【0108】第二項はネットワークを構成するN個のマイクロレンズのコントリビューションである。得られた異なった光点の強さは同一ではないことが理解される。これはマイクロレンズが分析電極のピッチおよびレーザの波長に比べて大きな直径を有するからである。この効果のため、光のガウスエネルギー分布が加味される。

【0109】マイクロレンズ178の前方に配設された可変密度のマスクは、必要に応じて強度の不均一性を補正することを可能にする。また、マスクを使用せずに、チップ上の分析電極を異なって照射ならびに加熱するため不均一性の利点を使用することも可能である。

【0110】図13および図14に示されているように、いくつかのレーザ源を使用することが可能である。

【0111】図13において、チップ110は二つのレーザ170a、170bによって照射され加熱される。

【0112】レーザ170a、170bの光線174a、174bは、実質的にチップ110の表面に平行に

配置されたマイクロレンズのネットワーク172を通過する。

【0113】光線174a、174bは、マイクロレンズのネットワーク172およびチップ110に対して垂直ではないことが理解される。レーザ170a、170bは、マイクロレンズのネットワーク172の面、ならびにチップ110の表面に垂直な軸に関して対称に配置され、この軸に対して所定の角度を形成している。

【0114】図14に概略的に示された変更例によれば、独立した二つのマイクロレンズネットワーク172aおよび172bが使用され、各ネットワークがレーザ170a、170bの前方に配置される。

【0115】各ネットワークは、実質的に該当するレーザによって放射された光線の軸に対して垂直に配置されている。さらに、レーザ170aおよび170bは、チップ110の表面に垂直な軸に関して所定の角度を形成するよう対称に配置される。

【0116】一つまたは複数のレーザ、ならびに一つまたは複数のマイクロレンズのネットワークを適宜に組み合わせることにより、前述したようにチップの各電極を異なって加熱することが可能となる。

【0117】この特性の利点により、チップは、電極を結合された導電性加熱トラックを備えない、より一般的なチップとすることができる。

【0118】図12ないし図14に示された本発明の実施例は、レーザ手段による加熱を使用しており、蛍光発光マーキングした目標分子を使用する分析方法と結合することも効果的である。この種の方法は、本明細書の文頭に記述してある。これは、加熱ビームをマークした分子の蛍光発光体を刺激するために使用し得るため好適なものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】生物学センサチップの断面を示す概略図である。

【図2】図1のチップを電解液槽内に浸した際の概略断面図である。

【図3】図1のチップを被分析液槽内に浸した際の概略断面図である。

【図4】図1のチップを蛍光発光による分析に適用した際の概略断面図である。

【図5】本発明に係る分析装置に使用する電子チップの概略構成図である。

【図6】電子チップの分析電極ならびにこれに結合される加熱トラックの典型的な実施例を示す拡大図である。

【図7】電子チップの分析電極ならびにこれに結合される加熱トラックの別の可能的な実施例を示す拡大図である。

【図8】電子チップの分析電極のさらに別の実施例を示す拡大図である。

【図9】チップの一部を示す拡大断面図であり、この部

分を図8の分析電極が貫通している。

【図10】チップの一部を示す拡大断面図であり、この部分を分析電極ならびに導電性加熱トラックが貫通しており、典型的な実施例にしたがったチップの構造を示している。

【図11】チップの一部を示す拡大断面図であり、この部分を分析電極ならびに導電性加熱トラックが貫通しており、図10のものとは異なったチップの構造例を示している。

【図12】本発明に係る分析装置の変更例を示す概略図である。

【図13】図12の装置の典型的な構成例を示す概略図である。

【図14】図12の装置の典型的な構成例を示す概略図である。

【符号の説明】

10 チップ

12a, 12b, 112 分析電極

14, 114 アドレッシング電極

16, 116 基材

18 接続部

20 電解液槽

22a, 22b 試薬

24 発電機

30 液槽

32 目標分子

40, 42 光線

46 検出装置

117, 264 層

150, 250 導電性トラック

152, 154, 252, 254 端子

156, 158, 256, 258 接続線

162 アドレッシング回路

170, 170a, 170b レーザ源

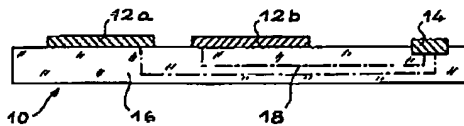
172 マイクロレンズネットワーク

174, 174a, 174b レーザ光線

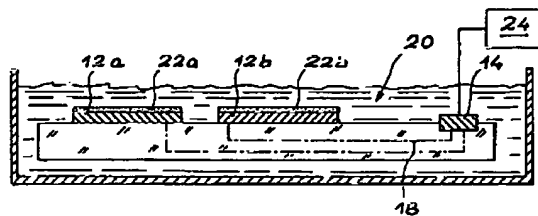
176 領域

178 マイクロレンズ

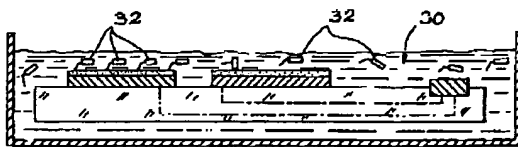
【図1】



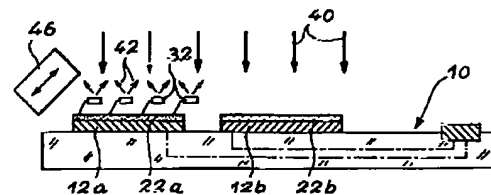
【図2】



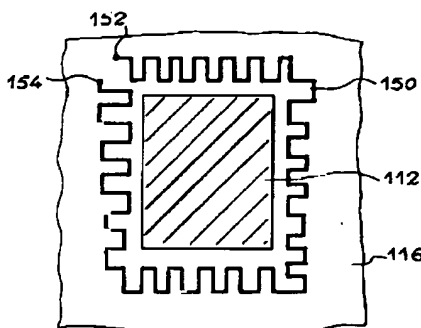
【図3】



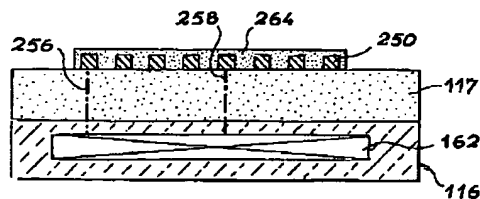
【図4】



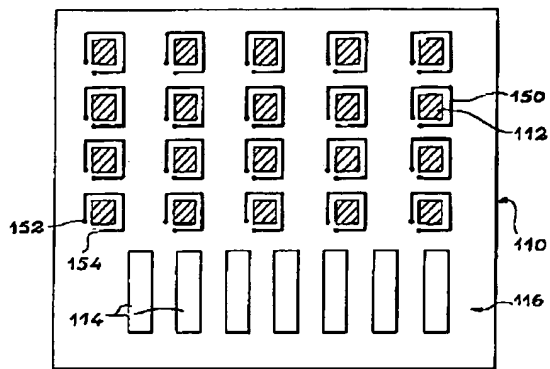
【図6】



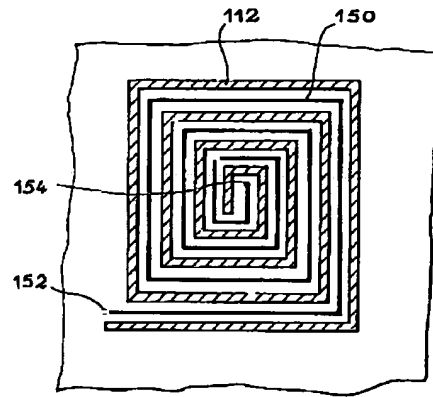
【図9】



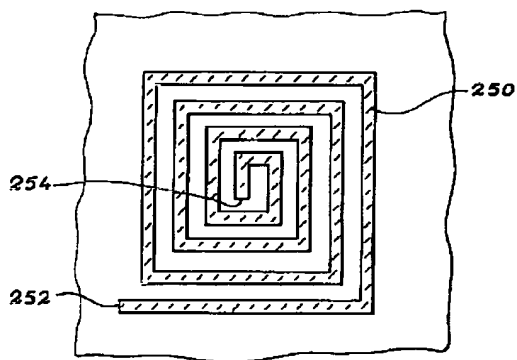
【図5】



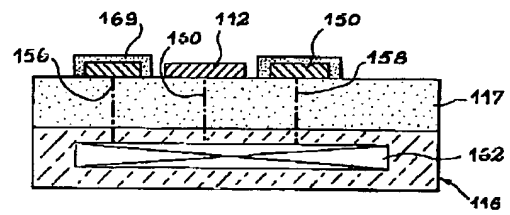
【図7】



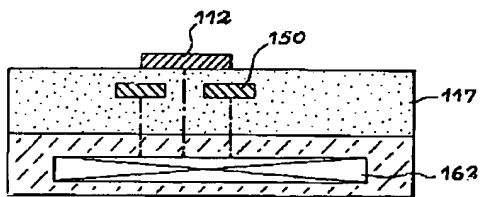
【図8】



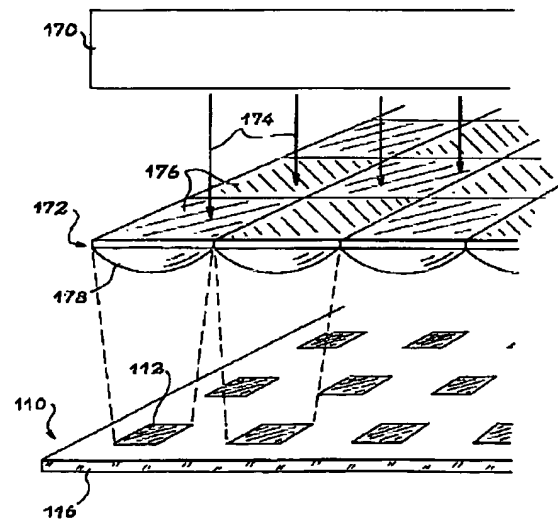
【図10】



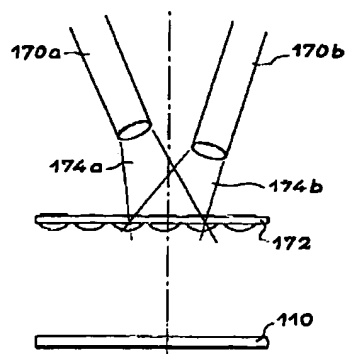
【図11】



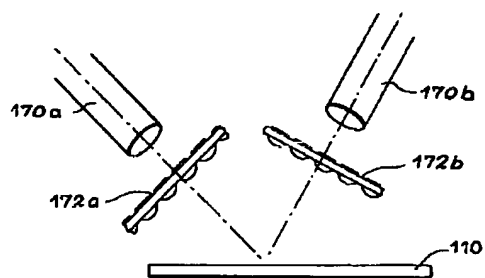
【図12】



【図13】



【図14】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶
G 0 1 N 33/566

識別記号

F I
G 0 1 N 27/30

3 5 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.